

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 635 461**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **88 10979**

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 31/55 // C 07 D 281/02.

①② **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②② Date de dépôt : 18 août 1988.

③③ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 8 du 23 février 1990.

⑥③ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : *ADIR ET COMPAGNIE*. — FR.

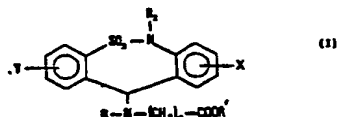
⑦② Inventeur(s) : Daniel Molle ; Annie Kamoun.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ Utilisation de dérivés tricycliques pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du stress.

⑤⑦ Utilisation pour l'obtention de médicaments destinés au
traitement du stress de composés de formule I :



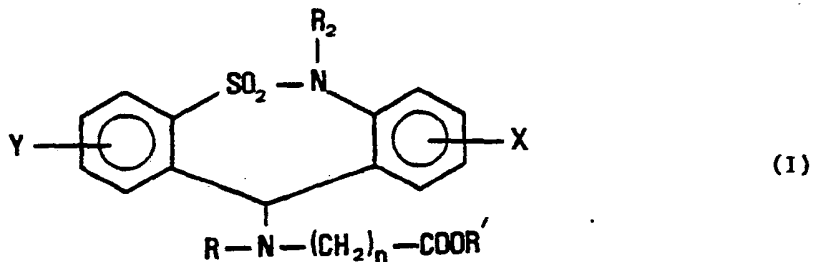
dans laquelle :

- R est un groupement alkyle inférieur,
- X et Y représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène,
- R et R' représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- n est un nombre entier variant de 1 à 12 inclus.

FR 2 635 461 - A1

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés tricycliques pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du stress.

Plus spécifiquement, l'invention concerne l'utilisation, pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du stress, que celui-ci soit d'ordre pathologique ou physiologique, de dérivés de formule générale (I) :



dans laquelle :

- R₂ est un groupement alkyle inférieur,
- X et Y représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène,
- R et R' représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- n est un nombre entier variant de 1 à 12 inclus,

étant entendu que radical alkyle inférieur représente un groupe ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

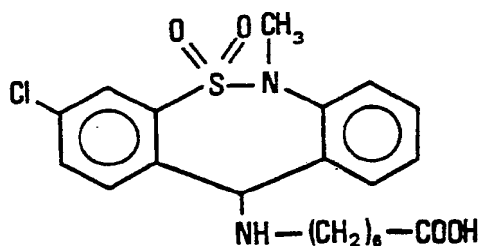
ainsi que leurs sels d'addition obtenus avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement compatible ou avec une base minérale ou organique thérapeutiquement compatible lorsque R' représente un atome d'hydrogène.

Comme base pouvant salifier les composés de formule (I), on pourra utiliser l'hydroxyde de sodium, potassium, calcium ou d'aluminium, des carbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou des bases organiques comme la triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert.butylamine, la dicyclohexylamine, l'arginine, etc...

Parmi les acides que l'on peut ajouter aux composés de formule (I) pour obtenir un sel d'addition, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, malique, maléique, fumarique, oxalique, méthane-sulfonique, éthane-sulfonique, camphorique, citrique, etc...

Les dérivés de formule générale (I) possèdent un atome de carbone asymétrique et existent donc sous forme d'isomères optiques qui sont également utilisables selon l'invention, isolés ou même en mélange.

Le composé de formule (I) préférentiellement utilisable selon l'invention est la tianeptine de formule :



sous forme de sel sodique.

Les composés de formule (I) sont décrits dans le brevet Fr 71.32197 et la tianeptine est décrite dans l'exemple n° 3.

Le brevet Fr 71.32197 revendique les dérivés de formule (I) et les décrit comme intéressants pour le traitement des troubles psychonévrotiques, de la douleur et de la toux.

La demanderesse a maintenant découvert que, de façon surprenante par rapport aux composés déjà connus qui sont utilisés dans le traitement des troubles psychonévrotiques, les composés de formule générale (I), et

notamment la tianeptine, pouvaient être utilisés dans la préparation de médicaments destinés au traitement du stress.

Il est en effet connu qu'une des manifestations physiologiques du stress est la sécrétion de glucostéroïdes dont l'accumulation a un effet toxique vis à vis des cellules pyramidales CA₁ de l'hippocampe. De même, il est connu que le vieillissement de l'hippocampe se traduit par une diminution du nombre des cellules pyramidales de celui-ci (Brain Research 1980, 359, 300-305).

Il est également connu que la consommation chronique d'éthanol entraîne une diminution significative du nombre des cellules pyramidales de l'hippocampe (Science, 209, 08.08.1980, pages 711 et suivantes).

Or la demanderesse a découvert présentement que les dérivés de formule générale (I) et, plus particulièrement la tianeptine, stimulaient l'activité électrophysiologique des cellules pyramidales et accélèrent la vitesse de récupération des cellules pyramidales de l'hippocampe après application microiontophorétique de GABA ou de sérotonine, et ceci contrairement à d'autres composés connus pour leur activité intéressante dans le traitement des troubles psychonévrotiques.

Ces résultats prouvent que les dérivés de formule (I), contrairement à d'autres composés connus comme régulateurs du psychisme, sont utilisables dans la préparation de médicaments destinés au traitement du stress que celui-ci soit d'ordre pathologique ou d'ordre physiologique : lié au vieillissement du sujet ou encore consécutif à d'autres facteurs de déstabilisation émotionnelle ou affective comme par exemple la prise d'alcool.

Les médicaments destinés au traitement du stress obtenus en utilisant selon l'invention les dérivés de formule (I) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, seront présentés sous des formes pharmaceutiques convenant pour l'administration par voie orale, parentérale et notamment intraveineuse, per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires, ou nasales, les comprimés, les comprimés sublinguaux, les glossettes, les gélules, les

capsules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques etc...

5 La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements associés et s'échelonne de 0,1 mg à 50 mg par prise ou par application.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

10 **EXEMPLE 1 : EFFETS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA TIANEPTINE
ADMINISTREE EN PERFUSION SUR L'ACTIVITE DE L'HIPPOCAMPE.
COMPARAISON AVEC LA CLOMIPRAMINE**

15 Les expérimentations ont été réalisées sur Rats mâles Wistar (200-300 g). Les animaux ont été anesthésiés à l'hydrate de chloral (400 mg.kg⁻¹ par voie intrapéritonéale) et placés dans un appareil stéréotaxique. Leur température a été maintenue à 36-37°C par l'intermédiaire d'un coussin chauffant. L'activité des cellules pyramidales CA₁ a été enregistrée à l'aide d'une électrode extracellulaire nickel-chrome ou de verre.

20 Les potentiels d'activité sont transmis à un adaptateur d'impédance puis à un amplificateur vers un oscilloscope Tektronix 5103N. Les signaux sont également transmis à un sélecteur d'amplitude électronique et comptabilisés par un calculateur digital. La ligne de base correspondant au niveau témoin de chaque neurone étudié a été déterminée sur une période de contrôle de quelques minutes avant l'administration du produit.

25 Les substances médicamenteuses ont été administrées par la veine jugulaire par l'intermédiaire d'une pompe à perfusion (débit : 6 ml/h). La tianeptine (0,20 ou 0,5 mg.kg⁻¹/minutes)(concentration exprimée en base) et la clomipramine (0,05 mg.kg⁻¹/minutes) ont été dissoutes dans une solution isotonique.

L'effet de ces substances a été contrôlé en continu et la perfusion arrêtée après qu'une variation de 50 % par rapport au niveau de base a été obtenue.

5 Si la drogue provoque une augmentation du niveau de la ligne de base, la perfusion est maintenue jusqu'à obtention d'un plateau.

En conséquence, la dose totale nécessaire pour obtenir une augmentation ou une diminution de 50 % a été calculée à l'aide d'un programme informatique.

10 Six résultats complets ont été obtenus pour les cellules pyramidales sur six types d'animaux différents.

Enfin, les animaux sont perfusés avec une solution de formol à 4% et le cerveau examiné pour vérification histologique de la position de l'électrode.

15 Il apparaît que la perfusion intraveineuse de tianeptine à la dose de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ /minutes augmente l'activité des cellules pyramidales. La dose efficace moyenne qui produit une activation de 50% des cellules pyramidales est de $0,68 \pm 0,17 \text{ mg.kg}^{-1}\text{iv}$.

20 La perfusion de clomipramine ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$) diminue le taux de base d'activité des cellules pyramidales. La dose efficace moyenne qui produit une inhibition de 50 % des cellules pyramidales est de $0,27 \pm 0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$.

25 **EXEMPLE 2 : EFFETS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA TIANEPTINE
ADMINISTREE PAR APPLICATION MICROIONTOPHORETIQUE SUR
L'ACTIVITE DE L'HIPPOCAMPE. COMPARAISON AVEC LA
CLOMIPRAMINE**

Des injections microiontophorétiques, utilisant des micropipettes à quatre corps et un appareil médical System ont été effectuées dans les cellules pyramidales CA₁.

Le corps central rempli de chlorure de potassium 2M saturé de vert franc est utilisé pour enregistrer les potentiels d'action. Les corps latéraux sont remplis respectivement d'acétylcholine (HCl, 0,02M), GABA (0,001 M), 5 - hydroxy tryptamine (0,02 M) ; tianeptine (0,1 M) ou
5 clomipramine (0,1 M).

On a étudié l'interaction de la tianeptine et de la clomipramine avec les mécanismes sérotoninergiques en recherchant leur influence sur la réponse des cellules pyramidales aux applications microiontophorétiques de 5 - hydroxy tryptamine ou de GABA.

10 Il apparaît que la tianeptine diminue le temps de retour à la normale après administration de 5 - hydroxy tryptamine et/ou de GABA, alors que la clomipramine augmente ce délai.

EXEMPLE 3 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

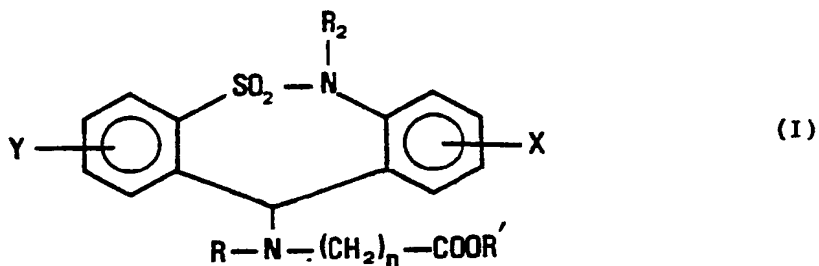
Comprimés doses à 12,5 mg de tianeptine.

15 Formule de préparation pour 1000 comprimés.

	Tianeptine	12,5 g
	Amidon de blé	15 g
	Amidon de maïs	15 g
	Lactose	65 g
20	Stéarate de magnésium	2 g
	Silice	1 g
	Hydroxy propyl cellulose	2 g

REVENDEICATIONS

1/ Utilisation pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du stress de composés de formule (I) :



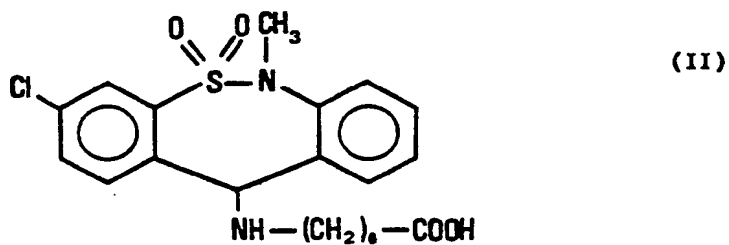
dans laquelle :

- R₂ est un groupement alkyle inférieur,
- X et Y représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène,
- n est un nombre entier variant de 1 à 12 inclus,
- R et R' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

étant entendu que par radical alkyle inférieur, on représente un groupe ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition obtenus avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement compatible ou avec une base minérale ou organique thérapeutiquement compatible lorsque R' représente un atome d'hydrogène.

2/ Utilisation pour l'obtention de médicaments destinés au traitement du stress d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, qui est la tianeptine de formule (II) :



3/ Composition pharmaceutique pour le traitement du stress renfermant un composé selon la revendication 1.

4/ Composition pharmaceutique pour le traitement du stress renfermant le composé selon la revendication 2.